

PICORNAVIRUS

DEFINITION

Les picornavirus ou entérovirus humains (EV) appartiennent à la famille des *Picornaviridae* et au genre *Enterovirus*. D'après la nouvelle classification du Comité international de taxonomie (2000), ils contiennent 5 espèces (poliovirus et entérovirus humains A, B, C et D) et regroupent actuellement plus de 65 sérotypes (tableau 1). Les entérovirus E 22 et E23 sont classés à part et appartiennent au genre des Parechovirus (PV). Ce sont de petits virus à ARN monocaténaire et linéaire dont le génome est très variable selon les espèces. L'ARN messager code une protéine géante qui se divise en 4 protéines structurales de capsid (VP1 à VP4) et en protéines non structurales ; il possède aussi 2 régions non codantes aux extrémités 5' et 3'. Leur capsid est icosaédrique. Ils n'ont pas d'enveloppe et sont ainsi très résistants au milieu extérieur.

Genre	Espèce	Nombre de sérotypes	Noms et numéros des sérotypes
Enterovirus	Poliovirus	3	poliovirus 1-3
	<i>Human enterovirus A</i>	12	coxsackievirus A2 à A8, 10, 12, 14, 16, entérovirus 71
	<i>Human enterovirus B</i>	36	coxsackievirus A9, B1-6 echovirus 1 à 7, 9, 11 à 21, 24 à 27, 29 à 33, entérovirus 69
	<i>Human enterovirus C</i>	11	coxsackievirus A1 à 11, 13, 15, 17 à 22, 24
	<i>Human enterovirus D</i>	2	entérovirus 68, 70

Tableau 1 : classification actualisée (2000) des Enterovirus pathogènes pour l'homme.

BIOPATHOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE

Les Entérovirus sont ubiquitaires. Ils sont résistants dans le milieu extérieur et circulent largement dans la nature. Les infections sont très fréquentes, à prédominance estivo-automnale. L'homme est atteint à tous les âges, notamment pendant l'enfance. La multiplicité des sérotypes rend possible l'existence de plusieurs infections à EV au cours de la vie. La transmission des infections se fait selon un mode endémique pour certains sérotypes ou un mode endémo-épidémique voire épidémique pour d'autres. Elle a lieu principalement par voie féco-orale (par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés), mais aussi par voie respiratoire ou cutanéomuqueuse.

La transmission transplacentaire est possible, avec risque de conséquences cliniques graves chez le nouveau-né.

CLINIQUE

Les EV se fixent à de nombreux récepteurs cellulaires, ce qui explique la grande variété des organes cibles pouvant être atteints : système nerveux central, respiratoire, peau et muqueuse, système digestif, myocarde, muscles...

L'incubation dure de 7 à 15 jours pour les infections transmises par voie orale. La multiplication peut être limitée à la porte d'entrée et aux formations lymphoïdes proches. En cas de multiplication massive, les virus passent dans la circulation (virémie) et atteignent les organes cibles. La majorité des infections sont asymptomatiques. Les formes cliniques sont très variées : elles sont aiguës, souvent banales et paucisymptomatiques (syndrome grippal, rhinopharyngite...), mais sont parfois plus sévères (méningite, paralysie, péricardite, myocardite). Elles peuvent, sous certaines conditions (immunodépression), devenir chroniques avec un caractère de gravité supérieur (tableau 2).

Pathologies aiguës		Pathologies chroniques
Infections inapparentes	Très fréquentes (tous les EV et PV)	
Infections généralisées	Syndromes fébriles (tous les EV et PV) Maladie de Bornholm (CVB) Infections néonatales (CVB, ECV, PV)	Syndrome de fatigue chronique post-viral (CVB ?)
Infections du SNC	Méningites lymphocytaires (tous les EV et PV) Méningoencéphalites (CVA, CVB, ECV, EV 70-71, PV) Paralysies (PoV, CVA, CVB, ECV, EV 70-71, PV)	Syndrome post-polio (PoV ?) Méningoencéphalites chez l'immunodéprimé (PoV, CVA, ECV)
Infections respiratoires	Rhumes, bronchiolites, pneumonies (CVA, CVB, ECV, EV68, PV)	
Infections cutanéomuqueuses	Herpangine (CVA) Syndrome pied-main-bouche (CVA, CVB, EV71) Exanthèmes, rash éruptifs (tous les EV et PV) Conjonctivite hémorragique (EV 70)	
Infections du tractus digestif	Diarrhées (CVB, ECV, PV) Hépatites néonatales (CVB, ECV)	Diabète insulino-dépendant (CVB ?)
Infections musculaires et cardiaques	Péricardites (CVB) Myocardites (CVB, ECV) Myosites (CVB)	Myocardites (CVB) Cardiomyopathies dilatées (CVB)

PoV: poliovirus ; CVA: coxsackie A ; CVB: coxsackie B ; ECV: echovirus ; PV: parechovirus

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

Diagnostic d'une affection neuroméningée aiguë.
Diagnostic d'une myocardite ou péricardite aiguë.
Diagnostic d'une éruption cutanéomuqueuse.
Diagnostic d'une infection materno-fœtale ou néonatale.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Les prélèvements doivent être effectués au début des signes cliniques, le plus tôt possible et réalisés sur plusieurs sites, en fonction de la localisation constatée.

– Selles, écouvillonnage ou aspiration nasopharyngée, sécrétions respiratoires, LCR, lésions cutanées ou muqueuses, prélèvement conjonctival, plus rarement biopsies, ou liquide amniotique. Sur ces prélèvements, pourra être effectuée une recherche par isolement viral.

– Un prélèvement de selles (dans un pot maintenu à température du réfrigérateur) doit être systématiquement réalisé en cas de suspicion d'entérovirose, quelle que soit la localisation. En effet, les entérovirus sont éliminés durablement par voie digestive.

– LCR, sang total, liquide amniotique ou biopsies pour la recherche du génome viral.

– Sérum pour la pratique de sérologies chez la mère et l'enfant en cas d'infection maternofoetale.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Symptomatologie clinique ?

Grossesse ?

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ DIAGNOSTIC DIRECT

■ **Amplification génique** : c'est la technique de référence. L'amplification de l'ARN viral permet de faire un diagnostic rapide d'une infection aiguë ou chronique à EV. Elle est surtout utilisée pour le diagnostic des méningites à EV à partir du LCR. La technique de RT-PCR est très sensible et permet de faire un diagnostic de groupe.

Pour identifier le type viral en cause, il faut avoir recours au séquençage du génome viral, ce qui est rarement réalisé en dehors des centres de référence. Des tests de quantification de la charge virale par PCR en temps réel ont récemment été développés.

■ **Culture cellulaire** : Le prélèvement est inoculé sur cellules fibroblastiques diploïdes humaines (type MRC5), sur cellules en lignée continue d'origine simienne (BGM, Vero, MK2) ou humaine (KB, Hela, HEp2, RD...). Noter que la majorité des virus coxsackie A ne se multiplie pas sur culture cellulaire. L'effet cytopathique (ECP) apparaît en 2 à 12 jours de culture. Les lésions cellulaires sont caractéristiques pour un observateur averti. Il existe une technique de culture rapide permettant un diagnostic de genre (EV) : elle utilise une

révélation immunoenzymatique à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène de capsid commun à la majorité des entérovirus. L'identification du sérotype en cause est possible dans certains laboratoires spécialisés par séroneutralisation de l'ECP au moyen d'anticorps polyclonaux. Elle permet d'éliminer la présence d'un poliovirus.

■ DIAGNOSTIC INDIRECT

L'apparition retardée des anticorps, la persistance prolongée possible des IgM et la diversité des sérotypes confèrent au diagnostic sérologique un intérêt limité.

Les anticorps neutralisants sont protecteurs et persistent durablement. Ils sont réputés spécifiques du type viral en cause. Cependant, des réactions hétérotypiques ont été signalées en cas d'infections successives par des EV différents.

Les indications de la sérologie sont les suivantes :

- mise en évidence de la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre les 3 types de poliovirus afin d'évaluer la protection post-vaccinale ;
- diagnostic sérologique *a posteriori* d'une infection à EV en cas d'épidémie due à un sérotype donné.

Les techniques utilisées sont les suivantes :

– la réaction de fixation du complément (RFC) utilise un mélange d'antigènes d'entérovirus différents. Compte-tenu des réactions croisées détectées par ce test, elle permet de titrer les anticorps totaux du «groupe EV», sans préjuger du sérotype responsable. Elle est peu sensible, et les anticorps détectés ne persistent que quelques mois après l'infection. En dehors de la constatation d'une séroconversion, la découverte d'un titre d'anticorps significatif permet le diagnostic présomptif d'une infection à EV récente ou semi-récente ;

– la technique ELISA donne globalement les mêmes indications que la RFC, mais elle est plus sensible, automatisable et permet de détecter les anticorps IgM. Les antigènes sont en général constitués d'un mélange de particules virales purifiées. Cependant son usage est limité par le manque de réactifs commercialisés.

TRAITEMENT - PROPHYLAXIE

Il n'y a pas de traitement spécifique et efficace. Des molécules antivirales sont en cours d'étude. Seule la prophylaxie existe : elle implique la surveillance des eaux usées et des aliments ainsi que la veille épidémiologique de la circulation des EV, en particulier des poliovirus.

La vaccination anti-poliovirus est obligatoire. Elle est très efficace et a permis la disparition de la maladie dans les pays industrialisés. L'OMS envisage l'éradication totale de la poliomyélite à moyen terme. La conservation et la manipulation des virus

poliomyélitiques sauvages a été récemment réglementée, et réservée à quelques laboratoires de référence identifiés.

Centre National de Référence des Entérovirus et Parechovirus :

- Laboratoire de Virologie Est- CHU de Lyon (Pr B. Lina),
Centre de Biologie et de Pathologie Est, Groupement
Hospitalier Est, 59 boulevard Pinel, 69677 BRON cedex.
Contacts : Isabelle Schuffenecker et Geneviève Billaud :

T : 04 72 12 96 47 / 96 55 ; F : 04 72 12 95 00

- Laboratoire de Virologie- CHU de Clermont-Ferrand
(Pr H. Peigue-Lafeuille), Centre de Biologie, 58 rue
Montalembert 63003 Clermont-Ferrand Cedex

Contacts : Audrey Mirand et Cécile Henquell

T : 04 73 754 850 ; F : 04 73 754 851

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Pozetto B., Bourlet T., *Enterovirus et Parechovirus*, Encycl Méd Biol (Elsevier Paris), 2003.

■ Société française de microbiologie, *Entérovirus*, In :
REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :629-
634.

■ Société française de microbiologie, *Parechovirus*, In :
REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :635-
640.

■ <http://www.microbe-edu.org/etudiant/picornaviridae2.html>
